Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Die Wechselwirkung des α-Sympathomimetikums Methoxamin mit der kompensatorischen Dilatation distal von Koronarstenosen. Untersuchungen an narkotisierten Hunden.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hanns-Heinrich Heegemann

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Die Wechselwirkung des α-Sympathomimetikums Methoxamin mit der kompensatorischen Dilatation distal von Koronarstenosen. Untersuchungen an narkotisierten Hunden.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hanns-Heinrich Heegemann
1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr. Thämer

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Herforth

Inhaltsverzeichnis Seite

Einleitung 5

Methodik

a) Allgemeine Präparation 7

b) Koronare Perfusion 8

c) Koronare Stenose 1o

d) Versuchsablauf 11

e) Statistik 12

Ergebnisse 13

Diskussion 27

Zusammenfassung 32

Literaturverzeichnis 34

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0057

Einleitung

Die Durchblutung des Herzens wird durch den Tonus der Koronararterien über einen weiten Bereich den metabolischen Erfordernissen, insbesondere dem Sauerstoffbedarf des Myokards angepaßt (Berne, 1964; Lochner, 1971). Die extravasale Kompression der Koronararterien durch die Myokardkontraktion wird unter physiologischen Bedingungen durch die metabolische Regulation überspielt. Sie gewinnt erst mit Einschränkung der Koronarreserve nach pharmakologischer Koronardilatation (Raff et al., 1972) oder in Kompensation einer proximalen Koronarstenose (Heusch et al., 1981; Winbury und Howe, 1979) an Bedeutung.

Auch bei der nervösen Kontrolle der Koronardurchblutung kommt es in Gegenwart einer Koronarstenose mit Einschränkung der Koronarreserve zu einer veränderten Bedeutung der Regulationsmechanismen. Unter physiologischen Bedingungen bewirkt eine Stimulation des sympathischen Nervensystems bzw. die humorale Stimulation adrenerger Rezeptoren eine Zunahme der Koronardurchblutung. Diese wird sowohl durch vasale Betarezeptoren (Geiger et al., 1980) als auch metabolisch nach Steigerung der Herzarbeit durch myokardiale Betarezeptoren vermittelt (Berne et al., 1965). Eine α-adrenerg vermittelte koronare Vasokonstriktion wird durch diese dilatorischen Mechanismen überdeckt; ihr Nachweis gelingt erst nach pharmakologischer Blockade der Betarezeptoren (Feigl, 1967) oder bei Anwendung

UNIV. LEIDEN

selektiver α-adrenerger Sympathomimetika (Vatner et al., 198c; Vatner und Macho, 1981).

Wenn die Koronarreserve in Kompensation einer Koronarstenose ausgeschöpft ist, könnte der vasokonstriktive Effekt der α-Rezeptoren demaskiert werden, weil jede weitere Dilatation unmöglich ist. Sowohl α-adrenerge Vasokonstriktion als auch extravasale Kompression könnten dann in Gegenwart einer Koronarstenose die Koronardurchblutung begrenzen.

In der vorliegenden Arbeit soll die Rolle einer Aktivierung koronarer α-Rezeptoren bei verschiedenen Graden einer Koronarstenose untersucht werden. Die Untersuchungen beschränken sich auf die Rolle postsynaptischer α_1-Rezeptoren, da bei Stimulation präsynaptischer α_2-Rezeptoren auch β-adrenerge Effekte einbezogen würden (Saeed et al., 1982). Um generalisierte Kreislaufeffekte und eine veränderte metabolische Situation des Herzens zu vermeiden, wurde der selektive α_1-adrenerge Agonist Methoxamin in einer Dosierung von 500 µg intrakoronar infundiert. Die Effekte von Methoxamin unter diesen Bedingungen lassen Rückschlüsse auf die Rolle sympathischer Mechanismen bei koronarer Minderdurchblutung und Ischämie zu.

Methodik

Allgemeine Präparation

Die Versuche wurden an neun mischrassigen Hunden mit einem Gewicht von 2o bis 4o kg durchgeführt. Nach Prämedikation mit Morphinsulfat (3 mg/kg s.c.) wurde die Narkose durch eine initiale Dosis Thiobutabarbital (15 mg/kg i.v.; Inaktin® Byk Gulden) und ein Gemisch von α - Chloralose (4o mg/kg i.v.) und Urethan (25o mg/kg i.v.) eingeleitet; während des Versuchsablaufs wurde Chloralose - Urethan bei Bedarf nachinjiziert. Die Versuchstiere wurden intubiert und durch einen Respirator (74o52 Braun - Melsungen) mit Raumluft beatmet; der endexspiratorische Druck betrug 5 cm H_2O. In 3ominütigen Abständen wurden pO_2, pCO_2 und pH des arteriellen Blutes kontrolliert (BMS Radiometer, Copenhagen).

Eine metabolische Azidose während der Narkose wurde durch intravenöse Infusion von 33o mM Natriumbikarbonatlösung kompensiert. Die Hunde wurden mit Heparin (7 mg/kg = 85o USP E/kg i. v.) antikoaguliert.

Der linksventrikuläre Druck (LVP) und der Druck in der Aorta ascendens (P_A) wurden mit einem Doppeltipmanometer (PC 77o Millar) gemessen, das unter Röntgendurchleuchtung durch die rechte Arteria brachialis vorgeschoben wurde. Die Herzfrequenz (HF) und die linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit (dP/dt) wurden fortlaufend aufgezeichnet. Der Druck im Sinus coronarius

(P_{CS}) wurde mit einem Druckaufnehmer (Statham P 23 BB) über einen 6 F Cournand-Katheter gemessen, der unter Röntgenkontrolle durch die rechte Vena jugularis externa vorgeschoben wurde; die Katheterlage wurde post mortem überprüft. Die Daten wurden auf einem 8-Kanal-Schreiber (R 612 Beckman) aufgezeichnet. Zusätzlich wurden die anfallenden Messwerte von einem Rechner über je 10 Herzschläge gemittelt und numerisch ausgedruckt.
Eine Extremitätenableitung des EKG wurde kontinuierlich auf einem Monitor projiziert.

Koronare Perfusion

Nach linksseitiger Thorakotomie im 5. Interkostalraum und Eröffnung des Perikards wurde der gemeinsame Ast der linken Koronararterie präpariert und mit einem Faden angeschlungen. Von der rechten Arteria carotis communis aus wurde ein Stahlkatheter mit einem Innendurchmesser von 3 mm in den Stamm der linken Koronararterie vorgeschoben und mit einer Ligatur fixiert (Abb. 1). Die linke Koronararterie wurde über diesen Katheter aus einem Windkessel perfundiert, der durch eine Rollerpumpe (American Optical Modula I) aus beiden Femoralarterien mit Blut gefüllt wurde; der Windkessel wurde auf 37° C temperiert. Der koronare Perfusionsdruck konnte über ein Druckreservoir (Carbogen: 95 % O_2 + 5 % CO_2), das an den Windkessel angeschlossen war, gesteuert werden; die Feineinstellung erfolgte über eine parallel geschaltete Quecksilbersäule.

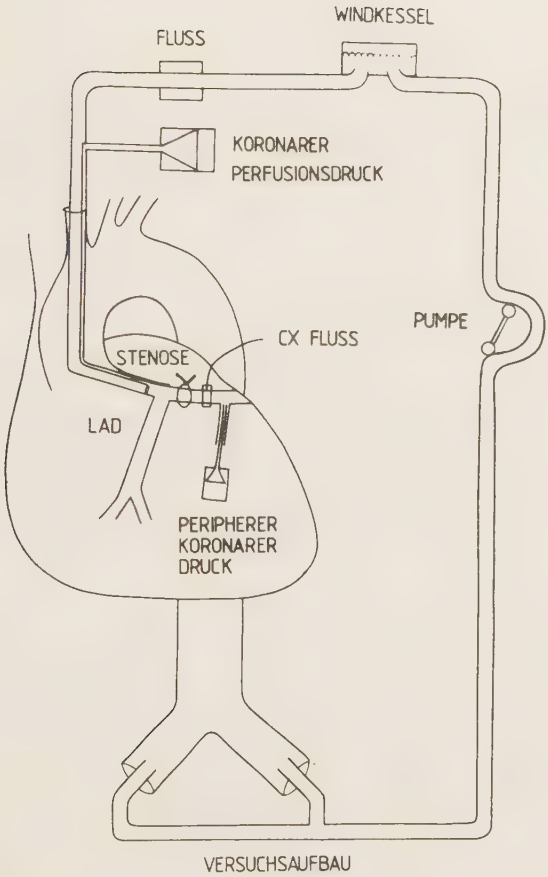

Abb. 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die linke Koronararterie wurde druckkonstant aus einem Windkessel über einen Stahlkatheter durchblutet. Der Ramus circumflexus wurde möglichst proximal mit einer Drahtschlinge stenosiert. Methoxamin wurde distal der Stenose infundiert.

Der koronare Perfusionsdruck (P_C) an der Spitze des Stahlkatheters wurde mit einem Druckaufnehmer (Statham P 23 ID) über einen kleinen Katheter (Aussendurchmesser o,7 mm) gemessen, der in das Lumen des Stahlkatheters eingezogen war. Die Durchblutung der linken Koronararterie wurde innerhalb des extrakorporalen Perfusionssystems elektromagnetisch gemessen (Flowprobe Statham SP 7517, Flowmeter Statham SP 22o2). Während des Experimentes wurde die Nullinie der Flußregistrierung mehrfach durch Okklusion des Perfusionsschlauches bestimmt.

Koronare Stenose

Der Ramus circumflexus der linken Koronararterie wurde möglichst proximal freipräpariert und mit einem elektromagnetischen Flowprobe (Statham SP 7515) versehen; die Durchblutung des Ramus circumflexus wurde mit einem elektromagnetischen Flowmeter (Statham SP 22o2) gemessen. Der Ramus circumflexus wurde mit einer Drahtschlinge unmittelbar vor dem Flußmeßkopf stenosiert. Eine mittelgradige Stenose wurde so definiert, daß die Koronardurchblutung im Maximum der reaktiven Hyperämie nach 15 s dauernder vollständiger Koronarokklusion 17o % der Kontrolldurchblutung betrug. Eine kritische Stenose wurde durch das Ausbleiben jeglicher reaktiver Hyperämie nach 15 s Koronarokklusion definiert. Ein kleiner Seitenast des Ramus circumflexus wurde distal des Flußmeßkopfes retrograd mit einem Polyäthylenkatheter (Außendurchmesser 1 mm) kannüliert. Der periphere koronare Druck (P_{PC})

wurde über diesen Katheter seitenständig im Ramus circumflexus mit einem Druckaufnehmer (Statham P 23 ID) gemessen.

Versuchsablauf

Die Reaktionen auf intrakoronare Gabe von Methoxamin wurden an neun Hunden untersucht. Der koronare Perfusionsdruck wurde auf 80 mm Hg konstant eingestellt. Die Herzfrequenz wurde durch linksatriale Elektrostimulation mit 160/min konstant gehalten; die Stimulation erfolgte mit Rechteckimpulsen von 2 ms Dauer und 1 - 4 V Spannung. Methoxamin-Hydrochlorid (Vasoxine®, Burroughs-Wellcome) in einer Dosierung von 500 µg wurde in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und durch den Polyäthylenkatheter distal des Flußmeßkopfes langsam über 1 - 2 min in den Ramus circumflexus injiziert. Als Kontrolle wurde 1 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Methoxamin wurde bei jedem Versuchstier sowohl am nichtstenosierten Ramus circumflexus als auch distal einer mittelgradigen und einer kritischen Stenose intrakoronar infundiert. Messungen wurden im steady state der registrierten hämodynamischen Parameter vorgenommen.
Distal einer kritischen Stenose wurden zusätzlich ansteigende Dosierungen von Methoxamin bis zu 2 mg jeweils in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung appliziert. Nach jedem Experiment wurde das Perfusionsgebiet des Ramus circumflexus durch Injektion einer Gipslösung unter einem Druck von 100 mm Hg dargestellt, ausgeschnitten und gewogen. Die

Durchblutung wurde auf 100 g Herzmuskel bezogen. Widerstände wurden nach dem Ohm'schen Gesetz berechnet:

$$R_{CX} = \frac{\overline{P_C} - \overline{P_{CS}}}{\overline{F_{CX}}}, \quad R_1 = \frac{\overline{P_C} - \overline{P_{PC}}}{\overline{F_{CX}}}, \quad R_2 = \frac{\overline{P_{PC}} - \overline{P_{CS}}}{\overline{F_{CX}}}$$

wo $\overline{P_C}$ der mittlere koronare Perfusionsdruck (mm Hg), $\overline{P_{CS}}$ der mittlere Druck im Sinus coronarius (mm Hg), $\overline{P_{PC}}$ der mittlere periphere koronare Druck (mm Hg) und $\overline{F_{CX}}$ die mittlere Durchblutung des Ramus circumflexus ($ml \cdot min^{-1} \cdot 100\ g^{-1}$) ist. R_{CX} ist der Gesamtwiderstand des Ramus circumflexus, R_1 ist der Widerstand des proximalen Segments bis zu dem kannülierten peripheren Gefäß und schließt die Stenose ein, R_2 ist der Widerstand des übrigen peripheren Gefäßbettes des Ramus circumflexus. Alle Widerstände sind in mm Hg • min • 100 g • ml^{-1} (Widerstandseinheiten RU) angegeben.

Statistik

Alle Daten sind als Mittelwerte mit der Standardabweichung des Mittelwertes angegeben. Für statistische Vergleiche wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwandt. Lineare Regressionsanalysen wurden durchgeführt.

Ergebnisse

Eine langsame intrakoronare Infusion von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung über 1 - 2 Minuten hatte keinen Einfluß auf die registrierten hämodynamischen Parameter.

In einer Originalregistrierung (Abb. 2) sind die Reaktionen auf langsame intrakoronare Infusion von 5oo µg Methoxamin sowohl am nichtstenosierten Ramus circumflexus als auch bei Injektion distal einer mittelgradigen und einer kritischen Stenose dargestellt. Linksventrikulärer Druck, dP/dt max und Aortendruck stiegen jeweils kurzfristig nach Beginn der Injektion an, kehrten jedoch nach 1 bis 5 Minuten in die jeweilige Ausgangslage zurück. Der Effekt von Methoxamin auf die Durchblutung des Ramus circumflexus ließ sich dagegen bis etwa 3o Minuten nach der Injektion nachweisen.

Am nichtstenosierten Ramus circumflexus löste eine 15 s dauernde vollständige Okklusion eine maximale reaktive Hyperämie von 25o $\pm$ 3o % der Kontrolldurchblutung aus. Eine langsame intrakoronare Injektion von 5oo µg Methoxamin in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung reduzierte die Durchblutung des Ramus circumflexus von 94 $\pm$ 8 auf 82 $\pm$ 8 ml $\cdot$ min^{-1} $\cdot$ 1oo g^{-1} (Tab. 1); bei konstantem Perfusionsdruck stieg der Gesamtwiderstand des Ramus circumflexus entsprechend von o.78 $\pm$ o.o6 auf o.92 $\pm$ o.o9 RU (Abb. 3). Die Zunahme des Gesamtwiderstandes beruhte im wesentlichen auf der Zunahme

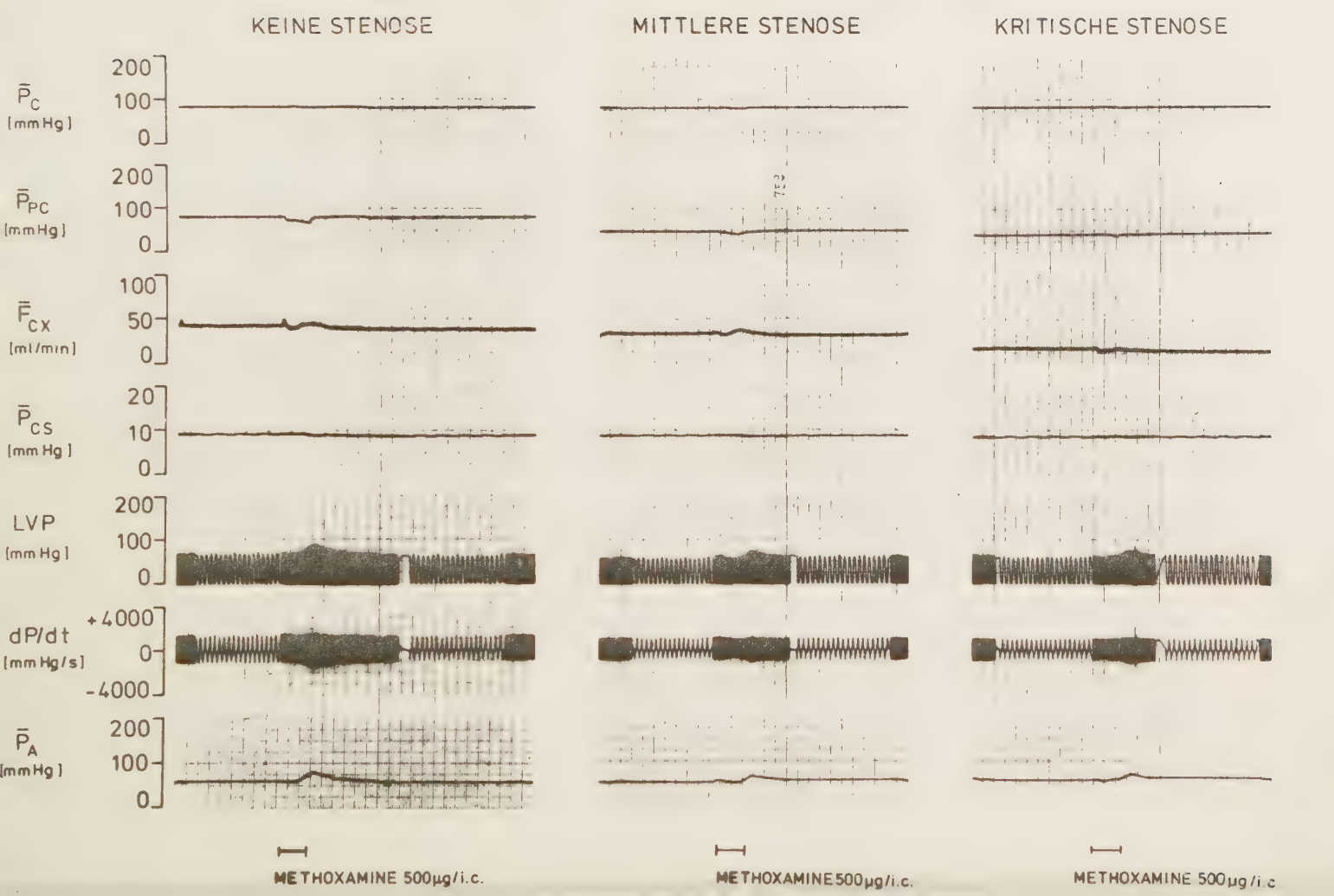
KEINE STENOSE
MITTLERE STENOSE
KRITISCHE STENOSE
$\bar{P}_C$ [mmHg]
200
100
0
$\bar{P}_{PC}$ [mmHg]
200
100
0
$\bar{F}_{CX}$ [ml/min]
100
50
0
$\bar{P}_{CS}$ [mmHg]
20
10
0
LVP [mmHg]
200
100
0
dP/dt [mmHg/s]
+4000
0
-4000
$\bar{P}_A$ [mmHg]
200
100
0
METHOXAMINE 500µg/i.c.
METHOXAMINE 500µg/i.c.
METHOXAMINE 500µg/i.c.

Abb. 2: Originalregistrierung der hämodynamischen Reaktionen auf intrakoronare Infusion von Methoxamin (500 µg) in den nichtstenosierten Ramus circumflexus sowie distal einer mittelgradigen und einer kritischen Stenose. Bei konstantem Perfusionsdruck nimmt die Durchblutung nach Methoxamininfusion bei zunehmendem Stenosegrad weniger ab. Die linksventrikulären Funktionsparameter steigen kurzfristig an und kehren nach 1 - 3 min in die Ausgangslage zurück.

$\bar{P}_C$ = mittlerer koronarer Perfusionsdruck

$\bar{P}_{PC}$= mittlerer peripherer koronarer Druck

$\bar{F}_{CX}$= mittlere Durchblutung des Ramus circumflexus

$\bar{P}_{CS}$= mittlerer Druck im Sinus coronarius

LVP= linksventrikulärer Druck

dP/dt = linksventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit

$\bar{P}_A$ = mittlerer Druck in der Aorta ascendens

des distalen Widerstandes R_2 von o.73 ± o.o6 auf o.88 ± o.o9, während der proximale Widerstand R_1 von o.o5 ± o.o1 auf o.o4 ± o.o1 leicht abnahm. Alle übrigen registrierten hämodynamischen Parameter zeigten im steady state der Methoxaminwirkung keine signifikante Änderung gegenüber der Ausgangslage.

Bei mittelgradiger Stenose löste eine 15 s dauernde vollständige Okklusion des Ramus circumflexus noch eine maximale reaktive Hyperämie von 165 ± 1o % der Kontrolldurchblutung aus. Die Kontrolldurchblutung war mit 87 ± 12 ml • min^{-1} • 1oo g^{-1} nicht signifikant von der Durchblutung des nichtstenosierten Ramus circumflexus verschieden. Bei gleichem koronaren Perfusionsdruck war jedoch der periphere koronare Druck mit 55 ± 2 mm Hg signifikant ($p < o.o1$) niedriger als am nichtstenosierten Gefäß. Der Gesamtwiderstand R_{CX} nahm durch die mittelgradige Stenose von o.78 ± o.o6 auf o.9o ± o.17 RU signifikant ($p < o.o1$) zu. Während der Widerstand des proximalen Segmentes R_1 durch die Stenose naturgemäß stark zunahm ($p < o.ooo1$), nahm der distale Widerstand R_2 distal einer Stenose ($p < o.oo5$) ab. Linksventrikulärer Druck, dp/dt max und Aortendruck waren gegenüber den Ausgangsbedingungen am nichtstenosierten Gefäß erniedrigt.

Die Infusion von 5oo µg Methoxamin distal einer mittelgradigen Stenose reduzierte die Durchblutung des Ramus circumflexus von 87 ± 12 auf 83 ± 12 ml • min^{-1} • 1oo g^{-1}

KEINE STENOSE

n= 9	$\overline{F}_{CX}$ $ml\,min^{-1}\,100g^{-1}$	$\overline{P}_{C}$ mm Hg	$\overline{P}_{PC}$ mm Hg	$\overline{P}_{CS}$ mm Hg	LVP mm Hg	dP/dt_{MAX} mm Hg · s^{-1}	$\overline{P}_{A}$ mm Hg	HF min^{-1}
KONTROLLE	94 ±8	79 ±2	75 ±2	9.4 ±1.2	83 ±7	1620 ± 80	67 ±6	159 ±2
METHOXAMINE 500µg i.c.	82 ±8	80 ±3	76 ±3	9.3 ±1.1	83 ±6	1590 ± 70	67 ±5	159 ±2
gepaarter t-test	p=0.005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s

Überschuß der reaktiven Hyperämie 150±30%

Tabelle 1. Hämodynamische Reaktionen auf Methoxamin (500 µg i.c.) am nicht stenosierten Ramus circumflexus. Angegeben sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung.

$\overline{F}_{CX}$ = mittlere Durchblutung des Ramus circumflexus

$\overline{P}_{C}$ = mittlerer koronarer Perfusionsdruck

$\overline{P}_{PC}$ = mittlerer peripherer koronarer Druck

$\overline{P}_{CS}$ = mittlerer Druck im Sinus coronarius

LVP = linksventrikulärer Druck

dP/dt max = maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit

$\overline{P}_{A}$ = mittlerer Druck in der Aorta ascendens

HF = Herzfrequenz

MITTLERE STENOSE

n=9	$\bar{F}_{CX}$ $ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$	$\bar{P}_{C}$ mm Hg	$\bar{P}_{PC}$ mm Hg	$\bar{P}_{CS}$ mm Hg	LVP mm Hg	dP/dt_{MAX} $mm\,Hg\,s^{-1}$	$\bar{P}_{A}$ mm Hg	HF min^{-1}
KONTROLLE	8 7 ±1 2	7 9 ± 2	5 5 ± 2	9.3 ± 1.2	7 8 ±6	1540 ±100	6 2 ± 4	159 ± 3
METHOXAMINE 500µg i.c.	8 3 ±1 2	7 9 ±2	5 9 ± 2	9.3 ± 1.2	8 0 ±7	1580 ±130	6 5 ±4	159 ± 4
gepaarter t-test	p<0.05	n.s.	p<0.005	n s.	n.s.	n s	n s	n s

Überschuß der reaktiven Hyperämie 65±10%

Tabelle 2. Hämodynamische Reaktionen auf Methoxamin (500 µg i.c.) bei Infusion distal einer mittelgradigen Stenose des Ramus circumflexus. Angegeben sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung. Abkürzungen wie in Tabelle 1.

KRITISCHE STENOSE

n = 9	$\bar{F}_{CX}$ $ml \cdot min^{-1} \cdot 100g^{-1}$	$\bar{P}_{C}$ mm Hg	$\bar{P}_{PC}$ mm Hg	$\bar{P}_{CS}$ mm Hg	LVP mm Hg	dP/dt_{MAX} $mm Hg \cdot s^{-1}$	$\bar{P}_{A}$ mm Hg	HF min^{-1}
KONTROLLE	72 ±10	80 ±1	37 ±2	9.9 ±1.1	71 ±5	1340 ±90	57 ±3	159 ±2
METHOXAMINE 500µg i.c.	71 ±9	81 ±1	38 ±2	9.7 ±1.3	75 ±5	1390 ±90	60 ±5	159 ±2
gepaarter t-test	n.s.	n.s.	n.s	n.s.	p = 0.005	n.s.	n.s.	n.s

Überschuß der reaktiven Hyperämie 0±5%

Tabelle 3. Hämodynamische Reaktionen auf Methoxamin (500 µg i.c.) bei Infusion distal einer kritischen Stenose des Ramus circumflexus. Angegeben sind Mittelwerte und ihre Standardabweichung. Abkürzungen wie in Tabelle 1.

(Tab. 2). Bei konstantem koronaren Perfusionsdruck nahm der periphere koronare Druck von 55 ± 2 auf 59 ± 2 mm Hg zu. Der Gesamtwiderstand R_{CX} nahm um 11 % zu (Abb.3). Während der poststenotische distale Widerstand R_2 um 15 % zunahm, fiel der Widerstand des stenotischen Segmentes R_1 um 1o %.

Eine kritische Stenose verhinderte jegliche reaktive Hyperämie nach einer 15 s dauernden vollständigen Okklusion des Ramus circumflexus. Bei unverändertem koronaren Perfusionsdruck war die Durchblutung des Ramus circumflexus mit 72 ± 1o ml • min^{-1} • 1oo g^{-1} signifikant ($p < o.o1$) niedriger als am nicht oder nur mittelgradig stenosierten Gefäß. Der periphere koronare Druck war mit 37 ± 2 mm Hg signifikant ($p < o.oo5$) niedriger als im nicht oder nur mittelgradig stenosierten Ramus circumflexus. Der Gesamtwiderstand R_{CX} nahm durch die kritische Stenose bis auf 1.o8 ± o.18 RU zu ($p < o.o1$) (Abb. 3). Während der Widerstand des proximalen Segmentes R_1 durch die kritische Stenose signifikant ($p < o.oo1$) gegenüber einer mittelgradigen Stenose zunahm, nahm der Widerstand des poststenotischen Segmentes R_2 signifikant ($p < o.oo5$) ab. Linksventrikulärer Druck, dP/dt max und Aortendruck waren nach kritischer Stenosierung des Ramus circumflexus signifikant ($p < o.o5$) niedriger als am nicht oder mittelgradig stenosierten Gefäß.

Die Infusion von 5oo µg Methoxamin distal einer kri-

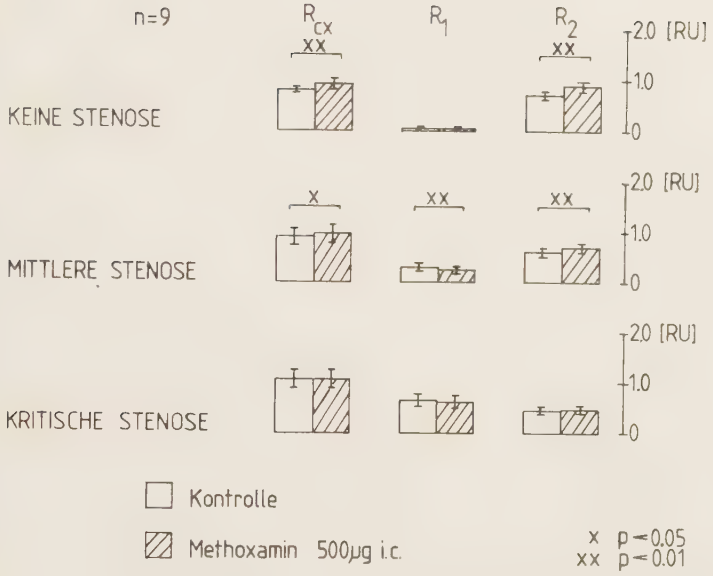

Abb. 3: Widerstandsänderungen nach Gabe von Methoxamin (500 µg i.c.) am nicht stenosierten Ramus circumflexus, sowie bei mittlerer und kritischer Stenose des Ramus circumflexus.

R_{CX}: Gesamtwiderstand des Ramus circumflexus

R_1 : Widerstand des proximalen Segmentes bis zum kannülierten peripheren Ast

R_2 : Widerstand des restlichen distalen Gefäßbettes

tischen Stenose veränderte keinen der gemessenen hämodynamischen Parameter (Tab. 3). Insbesondere nahm die durch die kritische Stenose bereits reduzierte Durchblutung des Ramus circumflexus nicht weiter ab. Bei konstantem koronaren Perfusionsdruck änderten sich daher auch die Widerstände des Ramus circumflexus bei Methoxamininjektion nur geringfügig (Abb. 3).

Auch bei Steigerung der Methoxamindosis bis auf 2 mg i.c. änderten sich die koronaren Widerstände nicht signifikant. Aortendruck und linksventrikulärer Druck stiegen jedoch deutlich und anhaltend an. Wegen der veränderten hämodynamischen und metabolischen Ausgangslage wurden diese Messungen von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Zwischen dem Widerstandsanstieg im distalen Gefäßbett des Ramus circumflexus nach Infusion von 500 µg Methoxamin und dem Ausmaß der reaktiven Hyperämie bestand eine signifikante Korrelation (Abb. 4). Je stärker das Ausmaß der maximalen reaktiven Hyperämie nach 15 s dauernder vollständiger Okklusion des Ramus circumflexus war, desto stärker war auch der Widerstandsanstieg nach Infusion von 500 µg Methoxamin.

Eine vergleichbare Korrelation bestand zwischen dem Ausgangswert des distalen Widerstandes und seiner Reaktion auf Methoxamin (Abb. 5). Mit geringeren Ausgangswerten distal zunehmender Stenosegrade nahm auch

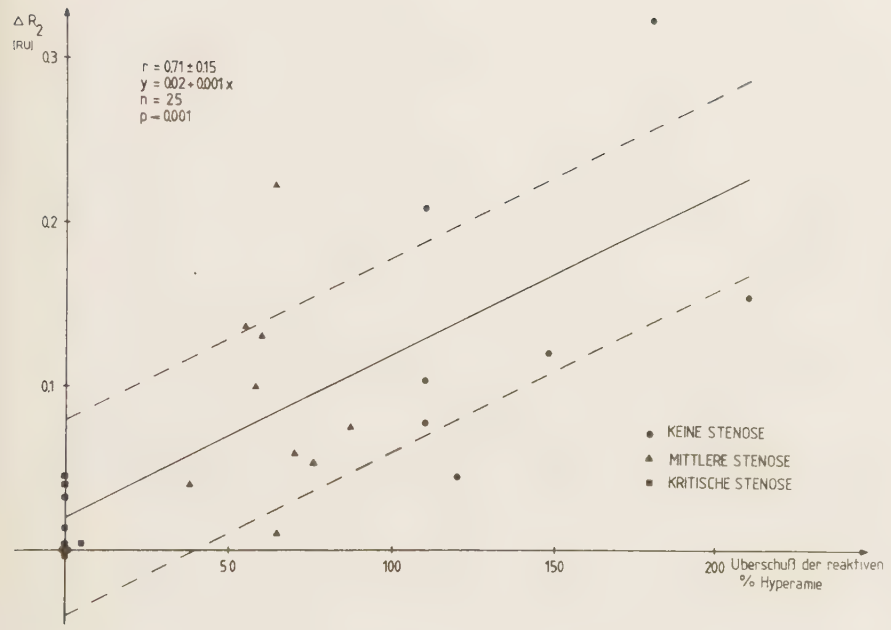

Abb. 4: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Reaktion des distalen Koronarwiderstandes (ΔR_2) auf Methoxamin (500 µg i.c.) und dem Ausmaß der reaktiven Hyperämie nach 15 s dauernder Koronarokklusion. Der Widerstandsanstieg ist umso stärker, je ausgeprägter die reaktive Hyperämie ist.

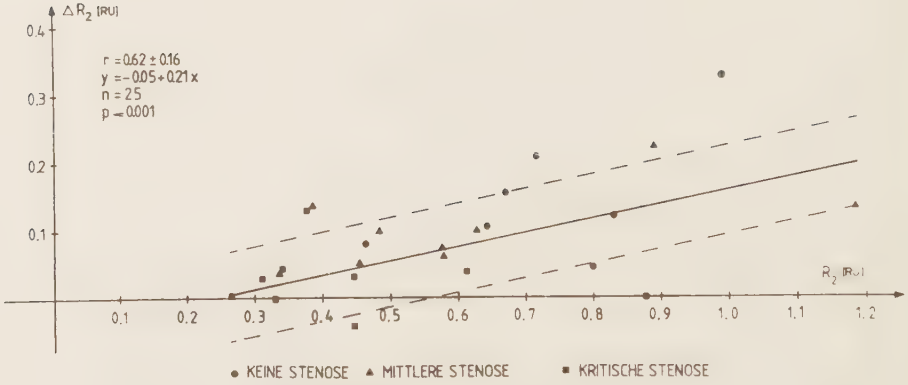

Abb. 5: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Reaktion des distalen Koronarwiderstandes (ΔR_2) und dem Ausgangswert des Widerstandes (R_2). Die Reaktion auf Methoxamin (500 µg i.c.) ist umso geringer, je niedriger der Ausgangswiderstand ist.

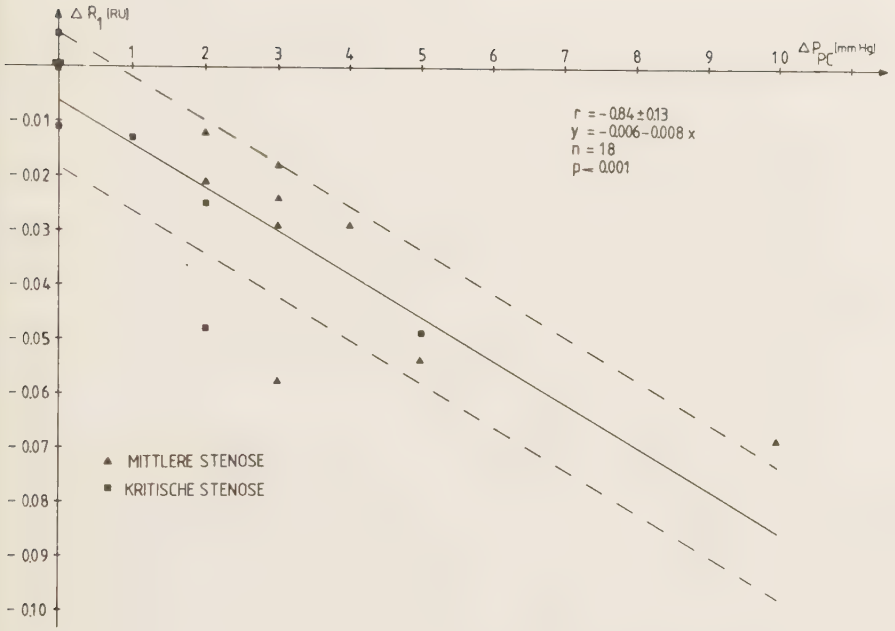

Abb. 6: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Änderung des Stenosewiderstandes (ΔR_1) und der Änderung des peripheren koronaren Druckes (ΔP_{PC}). Mit steigendem peripheren koronaren Druck nimmt der Widerstand der Stenose ab.

der Widerstandsanstieg nach Infusion von Methoxamin ab.

Die Widerstandsänderungen im stenotischen Segment korrelierten mit der Reaktion des peripheren koronaren Druckes auf die Infusion von Methoxamin (Abb. 6). Je stärker der periphere koronare Druck nach Methoxamininfusion anstieg, desto ausgeprägter war die Abnahme des Stenosewiderstandes. Eine signifikante Korrelation zur Reaktion der Durchblutung des Ramus circumflexus bestand nicht.

Diskussion

Zusätzlich zu den Mechanismen der metabolischen Autoregulation und der extravasalen Kompression, über die auch ein isoliertes Herz verfügt, wird die Koronardurchblutung in situ auch vom vegetativen, insbesondere vom Sympathischen Nervensystem gesteuert (Berne et al., 1965). Obwohl bei Stimulation des Sympathischen Nervensystems oder humoraler Aktivierung adrenerger Rezeptoren die Einflüsse einer β-adrenergen Aktivierung auf die Koronardurchblutung überwiegen, kommt den koronaren α-Rezeptoren nach neueren Untersuchungen eine entscheidende Bedeutung bei der Regulation der Koronardurchblutung zu. Die Koronararterien unterliegen unter Ruhebedingungen einem α-adrenergen vasokonstriktiven Tonus (Holtz et al., 1977; Parratt, 1981), der mit der metabolischen Regulation durch die myokardiale Sauerstoffbalance im Gleichgewicht steht (Feigl, 1975; Mohrman und Feigl, 1978). Die reflektorische Senkung dieses α-vasokonstriktiven Ruhetonus ist für die Zunahme der Koronardurchblutung bei Stimulation des Karotissinus (Vatner et al., 1970) oder Reizung von Dehnungsrezeptoren der Lunge (Vatner und Mc Ritchie, 1975) verantwortlich. Unter pathologischen Bedingungen kann eine Stimulation koronarer α-adrenerger Rezeptoren, etwa durch den Cold-Pressure-Test zu einer weiteren Verschlechterung der Koronardurchblutung führen (Mudge et al., 1976).

In den eigenen Untersuchungen sollte die Wechselwirkung einer α-adrenergen Stimulation mit der kompensatorischen Vasodilatation distal einer Koronarstenose untersucht werden. Methoxamin ist ein spezifischer postsynaptischer α_1-adrenerger Agonist (Hoffman und Lefkowitz, 1980). Eine koronare Vasokonstriktion nach Gabe von Methoxamin wurde sowohl am narkotisierten (Santamore und Walinsky, 1980) als auch am wachen Hund (Vatner et al., 1980; Vatner und Macho, 1981) nachgewiesen. Die inotropen Effekte von Methoxamin sind widersprüchlich. Sowohl ein α-adrenerger positiv inotroper Effekt an isolierten Katzenpapillarmuskeln (Rabinowitz et al., 1975) als auch ein β-blockierender und damit negativ inotroper Effekt bei einer Herz-Lungenpräparation am Hund (Imai et al., 1961) sind beschrieben. Zusätzlich könnte eine erhöhte Nachbelastung nach systemischer Vasokonstriktion die Herzleistung verändern (Weiss, 1981). Um metabolische und extravasale Auswirkungen einer veränderten Herzleistung auf die Koronardurchblutung auszuschließen, wurden die Experimente bei einem konstanten koronaren Perfusionsdruck von 80 mm Hg und einer konstanten Herzfrequenz von 160/min durchgeführt. Um die Rückwirkungen systemischer Effekte auf Herzleistung und Koronardurchblutung zu reduzieren, wurde Methoxamin intrakoronar infundiert. Dennoch wurden während und kurz nach intrakoronarer Infusion von Methoxamin Anstiege im

Ventrikeldruck, dP/dt und Aortendruck beobachtet. Dabei konnte aufgrund unserer Untersuchungen nicht zwischen α-adrenergen positiv inotropen Effekten und den Auswirkungen einer erhöhten Nachbelastung bei Vasokonstriktion systemischer peripherer Arterien unterschieden werden. Nach etwa 5 Minuten lag ein gegenüber der Kontrolle unverändertes steady state von Ventrikeldruck, Aortendruck, dP/dt bei ohnehin konstant gehaltenem Perfusionsdruck und konstanter Herzfrequenz vor. Bei somit unveränderten hämodynamischen Determinanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs konnte daher ein direkter Einfluß von Methoxamin auf die Koronardurchblutung gezeigt werden. Methoxamin in einer Dosierung von 5oo µg reduzierte am nichtstenosierten Gefäß die Durchblutung um 13 %; in einer vergleichbaren Untersuchung nahm die Durchblutung bei intrakoronarer Gabe von 5oo µg Methoxamin um 17 % ab (Santamore und Walinsky, 198o). Methoxamin reduzierte die Koronardurchblutung umso stärker, je ausgeprägter die Koronarreserve erhalten war. Bereits am nichtstenosierten Koronargefäß war jedoch die reaktive Hyperämie mit 25o % der Kontrolldurchblutung auffallend niedrig. Diese auch im relativ niedrigen Kontrollwiderstand von o,78 mm Hg • min • 1oog / ml ersichtliche von vornherein bestehende Koronardilatation ist am ehesten durch den Einfluß des Stahlkatheters im Ostium der linken Koronararterie zu erklären, der sowohl

eine direkte Irritation der Gefäßmuskulatur mit Dilatation als auch eine Störung der sympathischen Innervation (Kelley und Feigl, 1978; Ertl und Fuchs, 198o) und Reduktion des α-adrenergen Tonus bewirken könnte.

Trotz der bereits niedrigen Koronarreserve konnte jedoch mit weiterer Einschränkung der Koronarreserve in Kompensation einer proximalen Koronarstenose eine Abnahme des vasokonstriktiven Effekts von Methoxamin gezeigt werden. Nach völliger Ausschöpfung der Koronarreserve distal einer hochgradigen Stenose war auch eine vierfach erhöhte Dosis ohne Einfluß auf die Koronardurchblutung. Daraus ist zu schließen, daß der Einfluß einer α_1-adrenergen postsynaptischen Stimulation durch die kompensatorische Dilatation distal einer Koronarstenose schrittweise reduziert und schließlich völlig aufgehoben werden kann.

Für den Widerstand der Koronarstenose konnte eine Abhängigkeit vom peripheren Druck distal der Stenose gezeigt werden. Eine Erklärung für die Abnahme des Stenosewiderstandes bei zunehmendem peripheren koronaren Druck könnte in einer Aufdehnung des stenotischen Gefäßquerschnittes und einer Annäherung an eine Kreisfläche, die bei konstanter Zirkumferenz den niedrigsten Widerstand bietet, liegen (Santamore und Walinsky, 198o; Schwartz et al., 198o). Andererseits kann aber der Einfluß einer verringerten

Turbulenz bei Abnahme der Gesamtdurchblutung und damit eine rein flußabhängige Änderung des Stenosewiderstandes (Gould, 1980; Young et al., 1977) nicht ausgeschlossen werden.

Da bei der koronaren Herzerkrankung vermutlich verschiedengradig stenosierte Koronararterien nebeneinander in einem Herzen vorliegen, könnte Methoxamin die Durchblutung nicht oder nur geringfügig stenosierter Gefäße reduzieren, ohne die Durchblutung hochgradig stenosierter Gefäße weiter einzuschränken. Zusätzlich könnte es den hämodynamischen Schweregrad einer Koronarstenose, sei es durch Aufdehnung des Gefäßquerschnittes oder durch Reduktion von Turbulenzen, herabsetzen. Beide Effekte könnten eine günstige Umverteilung der Koronardurchblutung zugunsten der am stärksten vorgeschädigten Gefäßgebiete induzieren (Chiariello et al., 1977) und damit die ischämischen Schädigungen reduzieren (Hirshfeld et al., 1974).

Zusammenfassung

Die Wechselwirkung einer α-adrenerg vermittelten Vasokonstriktion mit der kompensatorischen Vasodilatation distal einer Koronarstenose wurde an 9 narkotisierten Hunden untersucht. Der Ramus circumflexus der linken Koronararterie wurde durch eine Drahtschlinge stenosiert. Eine mittelgradige Stenose wurde durch Reduktion der reaktiven Hyperämie auf 17o % der Kontrolldurchblutung, eine kritische Stenose durch Ausbleiben jeglicher reaktiver Hyperämie nach 15 s dauernder Koronarokklusion definiert. Unter konstantem koronaren Perfusionsdruck von 8o mm Hg und bei konstanter Herzfrequenz von 16o/min wurde Methoxamin (5oo µg) durch einen kleinen Katheter distal der Stenose intrakoronar infundiert.

Der Widerstandsanstieg nach Gabe von Methoxamin korrelierte mit dem Ausmaß der reaktiven Hyperämie nach 15 s Koronarokklusion (r = o.71) und dem Ausgangswiderstand (r = o.62). Mit zunehmendem peripheren koronaren Druck distal der Stenose nahm der Widerstand der Stenose ab (r = -o.81).

Die α_1-adrenerge Vasokonstriktion nimmt also mit zunehmender kompensatorischer Dilatation distal einer Koronarstenose ab. Der Schweregrad der Stenose wird mit zunehmendem intraluminalen Druck geringer. Methoxamin könnte eine günstige Umvertei-

lung der Koronardurchblutung zugunsten der am stärksten stenosierten Gefäßgebiete verursachen und so die Ischämie reduzieren.

Literaturverzeichnis:

Bassenge, E.: Direct autonomic control of the coronary system. Pflügers Arch. Suppl. to 373, R 8 (1978)

Berne, R.M.: Regulation of coronary blood flow. Physiol. Rev. 44, 1-29 (1964)

Berne, R.M.; De Geest, H.; Levy, M.N.: Influence of the cardiac nerves on coronary resistance. Am. J. Physiol. 208, 763-769 (1965)

Chiariello, M.; Ribeiro, L.G.T.; Davis, M.A.; Maroko, P.R.: "Reverse coronary steal" induced by coronary vasoconstriction following coronary artery occlusion in dogs. Circulation 56, 809-815 (1977)

Ertl, G.; Wichmann, J.; Steinke, E.; Lochner, W.: On the range of α-adrenergic regulation of coronary vascular resistance. Basic Res. Cardiol. 73, 456-466 (1979)

Ertl, G.; Fuchs, M.: Alpha-adrenergic vasoconstriction in arterial and arteriolar sections of the canine coronary circulation. Basic Res. Cardiol. 75, 600-614 (1980)

Feigl, E.O.: Sympathetic control of coronary circulation. Circ. Res. 20, 262-271 (1967)

Feigl, E.O.: Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in the dog. Circ. Res. 37, 88-95 (1975)

Geiger, M.; Fuchs, M.; Ertl, G.; Müller-Ruchholtz, E.R.: Selective β_2-stimulation in arterial and arteriolar segments of the canine coronary vascular system. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. Suppl. to 311, (1980)

Gould, K.L.: Dynamic coronary stenosis. Am. J. Cardiol. 45, 286-292 (1980)

Heusch, G.; Yoshimoto, N.; Müller-Ruchholtz, E.R.: Effects of heart rate on hemodynamic severity of coronary artery stenosis. Pflügers Arch. Suppl. to 391, R 2 (1981)

Hirshfeld, J.W.; Borer, J.S.; Goldstein, R.E.; Barrett, M.J.; Epstein, S.E.: Reduction in severity and extent of myocardial infarction when nitroglycerin and methoxamine are administered during coronary occlusion. Circulation 49, 291-297 (1974)

Hoffman, B.B.; Lefkowitz, R.J.: Alpha-adrenergic receptor subtypes. New Engl. J. Med. 302, 1390-1396 (1980)

Holtz, J.; Mayer, E.; Bassenge, E.: Demonstration of alpha-adrenergic coronary control in different layers of canine myocardium by regional myocardial sympathectomy. Pflügers Arch. 372, 187-194 (1977)

Imai, S.; Shigei, T.; Hashimoto, K.: Cardiac actions of methoxamine with special reference to its antagonistic action to epinephrine. Circ. Res. 9, 552-560 (1961)

Kelley, K.O.; Feigl, E.O.: Segmental α-receptor-mediated vasoconstriction in the canine coronary circulation. Circ. Res. 43, 908-917 (1978)

Lochner, W.: Herz. In : Physiologie des Kreislaufs. Bd. 1. Hrsg. E. Bauereisen, Springer-Verlag, 185-228 (1971)

Mohrman, D.E.; Feigl, E.O.: Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. Circ. Res. 42, 79-86 (1978)

Mudge, G.H.; Grossman, W.; Mills, R.M.; Lesch, M.; Braunwald, E.: Reflex increase in coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. New Engl. J. Med. 295, 1333-1337 (1976)

Parratt, J.R.: The evidence for α-adrenoceptors in the coronary circulation and their possible relevance to the physiological regulation of myocardial blood flow. Basic Res. Cardiol. 76, 485-493 (1981)

Rabinowitz, B.; Chuck, L.; Kligerman, M.; Parmley, W.W.: Positive inotropic effects of methoxamine: evidence for alpha-adrenergic receptors in ventricular myocardium. Am. J. Physiol. 229, 582-585 (1975)

Raff, W.K.; Kosche, F.; Lochner, W.: Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation. Am. J. Cardiol. 29, 598-603 (1972)

Saeed, M.; Sommer, O.; Holtz, J.; Bassenge, E.: α-adrenoceptor blockade by phentolamine causes β-adrenergic vasodilation by increased catecholamine release due to presynaptic α-blockade. J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, 44-52 (1982)

Santamore, W.P.; Walinsky, P.: Altered coronary flow responses to vasoactive drugs in the presence of coronary arterial stenosis in the dog. Am. J. Cardiol. 45, 276-285 (1980)

Schwartz, J.S.; Carlyle, P.F.; Cohn, J.N.: Effect of coronary arterial pressure on coronary stenosis resistance. Circulation 61, 70-76 (1980)

Vatner, S.F.; Franklin, D.; Van Citters, R.L.; Braunwald, E.: Effects of carotid sinus nerve stimulation on the coronary circulation of the conscious dog. Circ. Res. 27, 11-21 (1970)

Vatner, S.F.; Mc Ritchie, R.J.: Interaction of the chemoreflex and the pulmonary inflation reflex in the regulation of coronary circulation in conscious dogs. Circ. Res. 37, 664-673 (1975)

Vatner, S.F.; Pagani, M.; Manders, W.T.; Pasipoularides, A.D.: Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilation of large coronary arteries in the conscious dog. J. Clin. Invest. 65, 5-14 (1980)

Vatner, S.F.; Macho, P.: Regulation of large coronary vessels by adrenergic mechanisms in conscious dogs. Basic Res. Cardiol. 76, 508-517 (1981)

Weiss, H.R.: Regional oxygen consumption and supply in heart: effect of methoxamine-induced pressure rise. Am. J. Physiol. 241, 370-375 (1981)

Winbury, M.M.; Howe, B.B.: Stenosis: regional myocardial ischemia and reserve. in: Ischemic myocardium and antianginal drugs. Eds.: Winbury M.M. and Abiko Y., Raven Press, New York, 55-76 (1979)

Young, D.F.; Cholvin, N.R.; Kirkeeide, R.L.; Roth, A.C.: Hemodynamics of arterial stenoses at elevated flow rates. Circ. Res. 41, 99-107 (1977)

Herrn Prof. V. Thämer möchte ich herzlich danken.
Er hat mir das behandelte Thema überlassen und mir mit wertvollen Anregungen und Ratschlägen entscheidend geholfen.
Ohne sein Entgegenkommen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. G. Heusch danke ich für seine freundliche Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

16.2.1947	geboren als Sohn des Dr. med. Gottfried Heegemann und seiner Frau Dr. med. Gerda Heegemann geb. Heeren in Hannover
1953 - 1958	Besuch der "Volksschule am Baum" Velbert
Ostern 1958-1962	Besuch des Neusprachl. Jungengymnasiums Velbert
1962 - 1968	Besuch des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums Marienau bis zum Abitur
1969 - 1971	Ausbildung zum Apothekerassistenten in der Kreuz-Apotheke Wuppertal
April 1972	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
23.8.1973	Vorphysikum
Oktober 1975	Wechsel an die Christian-Albrechts-Universität Kiel, Beginn des Studiums der Zahnmedizin
24.1.1978	Physikum
4.5.1979	Heirat mit der Apothekerin Ulrike Heegemann geb. Trischler
2o.12.198o	Staatsexamen
6.1.1981	Bestallung als Zahnarzt
seit Mai 1981	Assistent in der Chirurgischen Poliklinik der Westdeutschen Kieferklinik Düsseldorf

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353